Myoview®

GE HEALTHCARE

OEMéd

Composition

Principe actif: Molécule porteuse: Tetrofosminum.

Substance active après marquage par une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium: (^{99m}Tc)-tétrofosmine.

Excipients: Stanni(II)chloridum dihydricum, Dinatrii-5-sulfosalicylas, Natrii D-gluconas, Natrii hydrogenocarbonas.

Spécifications de la solution injectable

La solution de tétrofosmine marquée au ^{99m}Tc prête à l'emploi doit être incolore, limpide et ne contenir aucune particule.

Le contenu total marqué d'un flacon contient dans 4–8 ml:
0,23 mg de tétrofosmine.

≤1,5 GBq de ^{99m}Tc/ml.

0,03 mg de chlorure stanneux.

0,32 mg de sulfosalicylate disodique.

1,0 mg de D-gluconate de sodium.

1,8 mg de bicarbonate de sodium.

≤10% de pertechnétate (^{99m}Tc) libre + ^{99m}Tc réduit non lié (p.ex. sous forme de $Tc(OH)_n$).

pH 7,5–9,0.

Le médicament ne contient aucun agent antimicrobien.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Un flacon-ampoule contient 3,38 mg de substance sèche stérile pour la préparation d'une solution injectable marquée au ^{99m}Tc et contenant 0,23 mg tétrofosmine ainsi que 0,03 mg de chlorure stanneux dihydraté.

Indications/Possibilités d'emploi

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Scintigraphie de perfusion myocardique pour le diagnostic et la localisation d'une insuffisance circulatoire coronarienne et/ou d'un infarctus du myocarde.

Posologie/Mode d'emploi

Myoview non marqué ne doit pas être administré directement au patient. Il est exclusivement destiné au marquage par la solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium et ensuite à l'administration intraveineuse.

Le contenu marqué d'un flacon de Myoview permet l'examen de plusieurs patients. Si des conditions particulières l'imposent, le contenu du flacon entier marqué avec une dose radioactive appropriée, peut également être administré à un seul patient.

Avant l'examen, le patient devrait être si possible à jeun ou n'avoir mangé qu'un léger petit déjeuner.

Diagnostic et localisation d'une insuffisance circulatoire coronarienne

La (^{99m}Tc)-tétrofosmine est injectée deux fois par voie intraveineuse. La première dose de 185–250 MBq est injectée sous effort physique maximal; la deuxième dose de 500–760 MBq est appliquée au repos environ 4 heures plus tard. L'activité administrée en l'espace d'une journée ne doit pas dépasser 1000 MBq.

Diagnostic et localisation d'un infarctus du myocarde

Une dose unique de 185–250 MBq de (^{99m}Tc)-tétrofosmine est injectée par voie intraveineuse au repos.

La scintigraphie (en imagerie plane, mais de préférence SPECT) devrait être réalisée au plus tôt 15 minutes après l'injection.

Aucun indice suggérant des modifications significatives de la concentration ou une redistribution de la (^{99m}Tc)-tétrofosmine dans le myocarde n'est disponible; par conséquent, la scintigraphie peut être effectuée jusqu'à 4 heures après l'injection. Les images planes devraient être réalisées en représentation standard (de face, LAO 40°–45°, LAO 65°–70° et/ou de côté latéral gauche).

Administration chez l'enfant et l'adolescent

L'administration de Myoview n'est pas recommandée chez l'enfant et chez l'adolescent, car aucune expérience clinique n'est disponible pour ces groupes d'âge.

Instructions spéciales pour le dosage

Jusqu'à présent, aucune donnée n'est disponible sur une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Exposition aux rayonnements

La dose estimée de radiations qui seraient absorbées en moyenne par un adulte (70 kg) après injection de tétrofosmin-(^{99m}Tc) est indiquée dans le tableau ci-dessous. Les valeurs sont calculées en supposant une vidange de la vessie toutes les 3,5 heures.

	Dose de radiations absorbées (µGy/MBq)	
Organe	Sous effort	Au repos
Paroi de la vésicule biliaire	33,2	48,6

	Dose de radiations absorbées (µGy/MBq)	
Organe	Sous effort	Au repos
Paroi du gros intestin supérieur	20,1	30,4
Paroi du gros intestin inférieur	15,3	22,2
Paroi de la vessie	15,6	19,3
Intestin grêle	12,1	17,0
Reins	10,4	12,5
Glandes salivaires	8,0	11,6
Ovaires	7,9	9,6
Utérus	7,3	8,4
Surface osseuse	6,2	5,6
Thyroïde	4,3	5,8
Pancréas	5,0	5,0
Estomac	4,6	4,6
Surrénales	4,3	4,1
Moelle osseuse rouge	4,1	4,0
Paroi cardiaque	4,1	4,0
Rate	4,1	3,8
Muscles	3,5	3,3
Testicules	3,4	3,1
Foie	3,2	4,2
Thymus	3,1	2,5
Cerveau	2,7	2,2
Poumons	2,3	2,1
Peau	2,2	1,9
Poitrine	2,2	1,8
Corps total	3,8	3,7

L'administration de Myoview marqué au ^{99m}Tc mène aux doses effectives suivantes pour un adulte de 70 kg de poids corporel:

	Calcul avec le facteur de correction d'après:	
	ICRP 26	ICRP 26
Injection de 250 MBq sous effort physique maximal	2,15 mSv	1,50 mSv
Injection de 750 MBq au repos	8,38 mSv	5,36 mSv

Afin de limiter l'exposition aux rayonnements autant que possible, le patient devra vider sa vessie aussitôt après l'injection et le plus souvent possible. Un apport liquidien suffisant doit être assuré.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, la tétrofosmine, à l'un des excipients conformément à la composition ou à une solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium.

Grossesse.

Mises en garde et précautions

Toute utilisation de produits radiopharmaceutiques chez des patients est placée sous la compétence et la responsabilité d'un médecin habilité à pratiquer la médecine nucléaire. Les examens ne sont indiqués que lorsque le bénéfice d'une telle exposition aux radiations dépasse le risque encouru. Cette considération concerne en particulier l'emploi chez la femme qui allaite. Dans tous les cas, l'administration doit être effectuée en respectant les règles de la protection des radiations. Chez la femme fertile, la possibilité d'une grossesse en cours doit être exclue. D'autres méthodes d'investigation n'utilisant pas de radiations ionisantes doivent être prises en considération.

A cause du risque de réaction d'hypersensibilité, tous les médicaments et équipement médical nécessaires au traitement de telles réactions doivent être à disposition (antihistaminiques, corticostéroïdes d'administration intraveineuse, assistance circulatoire, dispositif de réanimation).

Interactions

Les médicaments qui influencent la fonction cardiaque et l'apport sanguin du myocarde, comme par exemple les bêtabloquants, les antagonistes calciques ou les nitrates, peuvent mener à des résultats faussement négatifs lors de l'établissement d'un diagnostic de cardiopathie coronaire (CC). C'est pourquoi de telles substances ou d'autres substances ne devraient être administrés en même temps ni peu de temps avant ou après l'administration de Myoview, à moins que la maladie ne l'exige. Lors de l'analyse du scintigramme, la médication du patient au moment de l'examen doit être prise en considération dans tous les cas.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

L'exposition aux radiations de l'utérus résultant de l'injection de 250 MBq de (^{99m}Tc)-tétrofosmine sous effort physique maximal suivie de l'injection de 750 MBq au repos s'élève à 8,1 mGy. Une exposition aux radiations supérieure à 0,5 mGy (correspondant à l'exposition annuelle aux rayons naturels) est considérée comme un risque potentiel pour le foetus. C'est pourquoi l'administration de Myoview est contre-indiquée chez la femme enceinte.

Si l'administration d'un médicament radioactif à une femme en âge de procréer s'avère nécessaire, une grossesse éventuelle devra être exclue.

Allaitement

On ignore si la (^{99m}Tc)-tétrofosmine passe dans le lait maternel. Dans la mesure du possible, un examen diagnostique par Myoview chez les mères qui allaitent sera effectué après le sevrage. Si l'utilisation de cette préparation s'avère nécessaire, le lait maternel doit être jeté pendant 3 jours au moins après l'injection.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune altération de l'aptitude à la conduite ou à l'utilisation de machines n'est à craindre après l'administration de (^{99m}Tc)-tétrofosmine. Toutefois, aucune étude spécifique n'a été effectuée. La maladie sousjacente peut entraver ces activités.

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants liés à Myoview sont connus:

Coeur et système circulatoire

Les événements suivants ont été observés dans le cadre d'essais cliniques après l'administration de (^{99m}Tc)-tétrofosmine, sans qu'un rapport de causalité avec l'administration de Myoview n'ait été prouvé. Ces événements regroupent des troubles pectangineux (graves dans des cas isolés), une élévation de la pression sanguine, des troubles du rythme cardiaque (torsades de pointe).

Parce que Myoview est indiqué chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, tous les équipements et le personnel nécessaires à un traitement d'urgence doivent être à disposition.

Troubles du système immunitaire

Oedème facial, réaction d'hypersensibilité, réaction allergique, réaction anaphylactique.

Troubles du système nerveux

Céphalée, vertige, goût métallique, trouble du goût et de l'odorat.

Troubles des vaisseaux

Bouffée de chaleur, hypotension.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Dyspnée.

Troubles gastro-intestinaux

Vomissement, nausée, sensation de brûlures dans la bouche.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Urticaire, prurit, exanthème érythémateux.

Troubles généraux et réactions au site d'injection

Sensation de chaleur.

Résultats de laboratoire

Elévation des globules blancs.

Certaines réactions sont apparues plusieurs heures après l'administration. Dans des cas isolés, des effets indésirables sévères ont été observés, y compris des réactions anaphylactiques (moins de 1 rapport pour 100'000 patients) et des réactions allergiques sévères (un seul cas rapporté).

A cause du risque de réaction d'hypersensibilité, tous les médicaments et équipement médical nécessaires au traitement de telles réactions doivent être à disposition (antihistaminiques, corticostéroïdes d'administration intraveineuse, assistance circulatoire, dispositif de réanimation).

Pour chaque patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit correspondre à la dose de radiation la plus faible possible compatible avec l'obtention de l'information diagnostique recherchée.

Les radiations ionisantes peuvent provoquer des cancers et des modifications du patrimoine génétique. Selon les connaissances actuelles, la fréquence de ces effets est faible car la majorité des examens de médecine nucléaire a lieu avec des doses radiatives faibles. Pour la plupart des examens diagnostiques de médecine nucléaire, les équivalents de dose efficace sont inférieurs à 20 mSv. Des doses plus élevées peuvent être justifiées dans certains cas.

L'utilisateur est prié de contacter immédiatement le distributeur en Suisse GE Healthcare AG en cas de la suspicion d'un rapport de causalité entre des effets indésirables et l'administration de ce produit.

Surdosage

Lors de l'emploi de la préparation conformément aux directives, un surdosage n'est pas à craindre. Lors d'un surdosage par inadvertance, la charge radiative élevée associée au surdosage décroît rapidement en raison de la courte demi-vie du ^{99m}Tc (6,02 heures). De plus, il est probable que l'élimination de la radioactivité soit accélérée par une diurèse forcée et une vidange fréquente de l'intestin.

Propriétés/Effets

Code ATC: V09GA02

Propriétés nucléaires

Le technétium (^{99m}Tc) se décompose par l'émission de rayons gamma d'une énergie de 141 keV; sa demi-vie s'élève à 6,02 heures.

Propriétés pharmacodynamiques

Les expériences animales ont montré que l'absorption de (^{99m}Tc)-tétrofosmine dans le myocarde est directement proportionnelle au flux sanguin coronarien; elles confirment ainsi l'aptitude du complexe comme traceur pour l'imagerie de la perfusion myocardique. Aucun effet pharmacologique n'est attendu suite à l'injection intraveineuse de Myoview marqué au ^{99m}Tc au patient, au dosage recommandé.

Pharmacocinétique

Absorption/Distribution

Après l'injection intraveineuse, la (^{99m}Tc)-tétrofosmine est rapidement éliminée de la circulation sanguine: 10 minutes après l'injection, moins de 5% de la dose injectée sont détectés dans le sang complet.

La (^{99m}Tc)-tétrofosmine est rapidement absorbée dans le myocarde; l'absorption maximale s'élève à environ 1,2% de la dose injectée. La rétention dans le myocarde permet d'effectuer une imagerie plane ou SPECT du myocarde pendant un délai de 5 minutes à 4 heures après l'injection. La clairance tissulaire basale des poumons et du foie est rapide. Après un effort physique, la radioactivité mesurée dans ces organes est plus faible; elle est par contre plus élevée dans la musculature squelettique.

Métabolisme

Environ 66% de la radioactivité injectée sont éliminés dans les 48 heures après l'injection, dont 40% par voie rénale et 26% par les fèces.

Données précliniques

Aucun signe notable de toxicité aiguë n'a été observé suite à l'administration de Myoview chez le rat et le lapin à des doses s'élevant à environ 1050 fois la dose humaine maximale en application unique. Lors de l'administration répétée de tétrofosmine chez le lapin, des symptômes toxiques se sont manifestés uniquement aux doses cumulatives correspondant à 10'000 fois la dose humaine maximale en application unique.

En revanche, aucune modification toxique significative n'a été observée chez le rat aux mêmes doses.

Des études toxicologiques sur la reproduction et sur la cancérogénicité n'ont pas été réalisées avec la tétrofosmine. Dans une étude de mutagénicité, la tétrofosmine n'a présenté aucun effet génotoxique, ni *in vitro*, ni *in vivo*.

Remarques particulières

Incompatibilités

Jusqu'à présent, aucun cas d'incompatibilité n'a été rapporté. Myoview ne doit pas être mélangé, dilué ou administré avec d'autres substances ou d'autres composants que ceux nécessaires au marquage.

Stabilité

La substance sèche se conserve dans son conditionnement non ouvert pendant 35 semaines.

La solution prête à l'emploi se conserve 12 heures à une température de 2–8 °C.

La substance sèche ne doit pas être utilisée au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques concernant le stockage

Conserver la substance sèche à 2–8 °C (au réfrigérateur).

Conserver la solution prête à l'emploi à 2–8 °C (au réfrigérateur).

Remarques concernant la manipulation

A) Instructions pour le marquage

Le marquage de Myoview doit être effectué par du personnel compétent, dans des conditions strictement aseptiques et conformément aux directives relatives au maniement de sources radioactives ouvertes.

Les conditions de travail aseptiques doivent être maintenues pendant toute la durée du marquage:

1. Placer le flacon derrière l'écran de plomb et désinfecter le bouchon de caoutchouc avec le tampon antiseptique joint.

2. Introduire une aiguille stérile («aiguille d'entrée d'air») dans le bouchon de caoutchouc (voir remarque 1). Au moyen d'une seringue stérile blindée de 10 ml, injecter la quantité souhaitée de solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium (au besoin préalablement diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%) dans le flacon placé derrière l'écran de plomb (voir remarques 2 à 4). Avant de retirer la seringue, aspirer 2 ml de gaz protecteur situé au-dessus de la solution. Retirer l'aiguille d'entrée d'air. Agiter le flacon jusqu'à dissolution complète de la substance sèche.

3. Laisser incuber 15 minutes à température ambiante.

4. Pendant la durée de l'incubation, mesurer la radioactivité totale et identifier le flacon et le récipient blindé à l'aide des étiquettes jointes.

5. La solution prête à l'emploi se conserve dans le flacon ou dans des seringues à usage unique de polypropylène, de polyéthylène ou de polystyrène à une température de 2–8 °C. Elle doit être employée dans un délai de 12 heures. Si la solution prête à l'emploi ne peut être conservée au frais, elle doit être utilisée immédiatement après la reconstitution. Les volumes résiduels ainsi que le flacon doivent être éliminés conformément aux réglementations légales.

Remarque

1. Des aiguilles de taille 19G à 26G peuvent être utilisées comme aiguilles d'entrée d'air.

2. Seul les éluats provenant d'un générateur de ^{99m}Tc enregistré en Suisse peuvent être employés pour le marquage de Myoview. Les éluats doivent correspondre aux exigences de qualité de la pharmacopée en vigueur (Ph. Eur.). Elles doivent notamment être exemptes d'oxydants et contenir moins de 5 ppm d'aluminium.

3. Le volume ajouté de solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium (diluée si nécessaire) doit être compris entre 4 et 8 ml.

4. L'activité de la solution de pertechnétate (^{99m}Tc) ne doit pas dépasser 1,5 GBq/ml au moment de son injection dans le flacon.

5. Pour obtenir un rendement de marquage le plus élevé possible, la solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium devrait être utilisée dan un délai de 6 heures après l'élution; en outre, la dernière élution du générateur ne devrait pas remonter à plus de 72 heures.

B) Contrôle de qualité

Le rendement de marquage de la solution injectable prête à l'emploi devrait être contrôlé au moyen de la technique chromatographique suivante:

Matériel nécessaire et phase mobile

1. Bandelettes Pall ITLC/SG (2× 20 cm). Ne pas activer par chauffage!

2. Cuve pour chromatographie ascendante avec couvercle.

3. Mélange d'acétone et de dichlorométhane (35:65 v/v).

4. Seringue de 1 ml munie d'une aiguille de 22–25G.

5. Appareil de comptage approprié.

Réalisation de la chromatographie
1. Verser le mélange acétone: dichlorométhane (35:65) sur 1 cm de profondeur dans la cuve chromatographique, fermer la cuve et laisser la vapeur du solvant se répartir uniformément.

2. Sur une bandelette ITLC/SG, tracer une ligne au crayon à mine graphite à 3 cm du bord inférieur; tracer une autre ligne à l'encre 15 cm au-dessus de la première. La ligne au crayon graphite indique l'emplacement de l'application de l'échantillon. La ligne tracée à l'encre migre lorsque le front du solvant l'atteint et indique donc le terme de l'élution.

3. Tracer deux autres lignes au crayon graphite (repères de découpe ultérieure) 3 cm et 12 cm au-dessus de la première ligne tracée au crayon graphite (R_f = 0,2 et R_f = 0,8).

4. A l'aide d'une seringue de 1 ml munie d'une aiguille, appliquer 10 à 20 µl de l'échantillon de la solution injectable prête à l'emploi sur la première ligne tracée au crayon graphite. Ne pas laisser sécher l'échantillon; immédiatement placer la bandelette dans la chambre chromatographique et recouvrir la cuve. La bandelette ne doit en aucun cas toucher les parois de la chambre chromatographique.

5. *Remarque:* un échantillon de 10 à 20 µl donnera une tache d'un diamètre de 7–10 mm. Des volumes d'échantillon inférieurs ne permettent pas d'obtenir des résultats fiables de pureté radiochimique.

6. Dès que la phase mobile a atteint la ligne tracée à l'encre, retirer la bandelette de la cuve et la laisser sécher.

7. Couper la bandelette au niveau des deux repères de découpe tracés au crayon graphite et mesurer la radioactivité des trois parties à l'aide d'un appareil de comptage approprié. La mesure des trois parties sera effectuée rapidement et dans des conditions les plus similaires possibles.

8. Le rendement du marquage est calculé à l'aide de la formule suivante:

% (^{99m}Tc)-tétrofosmine = (radioactivité de la partie centrale : radioactivité totale des 3 parties) × 100.

La valeur escomptée s'élève à 90% au moins.

Remarque: le pertechnétate (^{99m}Tc) libre migre dans la partie supérieure de la bandelette, la (^{99m}Tc) tétrofosmine dans la partie centrale, les impuretés de ^{99m}Tc hydrolysé et réduit ainsi que les complexes hydrophiles restent dans la partie inférieure de la bandelette. Les préparations qui présentent un rendement de marquage inférieur à 90% ne seront pas utilisées.

Dispositions légales
L'emploi de substances radioactives chez l'être humain est soumis en Suisse à l'Ordonnance sur la Radioprotection. En conséquence, l'utilisation de radiopharmaceutiques est permise uniquement avec l'autorisation correspondante de l'Office Fédéral de la Santé Publique. Pour le maniement et l'élimination des déchets de substances radioactives, les recommandations de protection mentionnées dans la dernière version de cette ordonnance doivent être observées, afin d'éviter toute charge radiative inutile du personnel et des patients.

Les solutions radioactives non utilisées ainsi que les objets contaminés doivent être entreposés dans un local de dégradation aménagé dans ce but, jusqu'au déclin de la radioactivité à la limite de détection du radionucléide.

Myoview est utilisé avec le ^{99m}Tc. Pour les directives et les recommandations relatives au stockage, à l'élution, à l'emploi et à l'élimination du générateur de ^{99m}Tc, qui sert comme source de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, veuillez vous référer à l'information professionnelle livrée avec le générateur.

Numéro d'autorisation
53653 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation
GE Healthcare AG, Opfikon.

Mise à jour de l'information
Mai 2005.

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA.© Copyright 2008 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [21.10.2008]